



Tirotoxicosis e hipertiroidismo

M. López-Ruano, C. Sager, A. Justel-Enríquez y S. Jiménez-Blanco*

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Instituto de Investigación Sanitaria. Hospital Universitario de La Princesa. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid. España.

Palabras Clave:

- Tirotoxicosis
- Hipertiroidismo
- Enfermedad de Graves
- Gammagrafía

Keywords:

- Thyrotoxicosis
- Hyperthyroidism
- Graves' disease
- Scintigraphy

Resumen

La tirotoxicosis representa el estado clínico secundario al exceso de hormonas tiroideas (HT). Puede originarse tanto por un aumento de la síntesis y liberación de HT por parte de la glándula tiroidea (hipertiroidismo, causa más frecuente), como por inflamación y destrucción tiroidea, producción ectópica o administración exógena de HT. El diagnóstico es bioquímico y se basa en la determinación de la hormona estimulante del tiroides (TSH) y de las hormonas tiroideas (tiroxina y triyodotironina). Para planificar un tratamiento eficaz resulta crucial identificar la causa subyacente, siendo la enfermedad de Graves-Base-dow la más común, seguida por el bocio multinodular tóxico y el adenoma tiroideo tóxico. Menos frecuentes, aunque relevantes, son las tiroiditis, la producción extratiroidea de HT y la tirotoxicosis facticia. Algunas pruebas de imagen, como la ecografía-Doppler y la gammagrafía tiroidea, son de ayuda en el diagnóstico etiológico. El objetivo del tratamiento es lograr el control sintomático y reducir la síntesis y secreción de HT mediante el uso de fármacos o tratamientos radicales (radioyodo o cirugía).

Abstract

Thyrotoxicosis and hyperthyroidism

Thyrotoxicosis is a clinical condition secondary to excess thyroid hormones (TH). It can be caused by increased synthesis and release of TH by the thyroid gland (hyperthyroidism, the most common cause) as well as by thyroid inflammation and destruction, ectopic production, or exogenous administration of TH. The diagnosis is biochemical and based on the determination of thyroid stimulating hormone (TSH) and thyroid hormones (thyroxine and triiodothyronine). To plan effective treatment, it is crucial to identify the underlying cause. Graves-Basedow disease is the most common cause, followed by toxic multinodular goiter and toxic thyroid adenoma. Less frequent, although relevant, are thyroiditis, extrathyroidal TH production, and factitious thyrotoxicosis. Some imaging tests, such as a Doppler ultrasound and thyroid scintigraphy, are helpful in the etiological diagnosis. The goal of treatment is to achieve symptoms control and reduce TH synthesis and secretion through the use of drugs or radical treatments (radioiodine or surgery).

Concepto

La tirotoxicosis es el estado clínico resultante del exceso de hormonas tiroideas (HT). Si se debe a un aumento de la síntesis y secreción de HT por el tiroides se denomina hipertiroidismo, lo que representa la mayor parte de los casos.

Epidemiología

Se estima una prevalencia global de hipertiroidismo del 1,2-1,6% (0,5%-0,6% manifiesto y 0,7%-1% subclínico)¹. Es más frecuente en mujeres que en varones (ratio 5:1), aumenta con la edad² y en pacientes fumadores³.

La tirotoxicosis por enfermedad de Graves-Basedow (EGB) representa la causa más frecuente (60%-70%), seguida del bocio multinodular tóxico (BMNT) y del adenoma tiroideo tóxico (ATT) (16%)⁴.

*Correspondencia

Correo electrónico: sara.jimenez@salud.madrid.org

SHOUT
SHARE **IT**



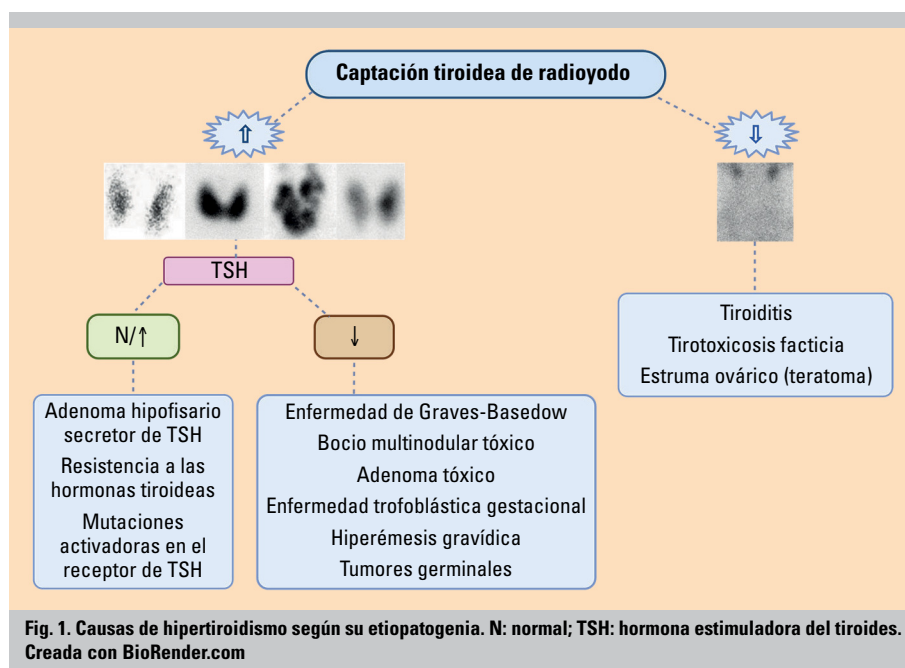
Clasificación etiopatogénica

Se pueden distinguir dos grandes grupos de tirotoxicosis:

1. Tirotoxicosis secundarias a un aumento de actividad tiroidea (síntesis y secreción de HT).

2. Tirotoxicosis secundarias a otros mecanismos: liberación de HT preformadas por inflamación y/o destrucción de la glándula tiroidea, producción extratiroidea de HT o administración exógena de HT.

La gammagrafía con radioyodo diferencia ambos grupos, mostrando captación tiroidea normal o aumentada en el primero y captación disminuida o ausente en el segundo (fig. 1).



Tirotoxicosis con captación de radioyodo normal o aumentada y hormona estimulante del tiroides baja

Enfermedad de Graves-Basedow

La enfermedad de Graves-Basedow (EGB) es un hipertiroidismo primario de causa autoinmune en el que se produce un anticuerpo que estimula el receptor de la TSH (TRAb), induce el crecimiento de la glándula tiroidea y la síntesis y secreción de HT. Es la causa más frecuente de tirotoxicosis en adultos y en niños en áreas yodo-suficientes. Predomina en mujeres (relación 10:1), con un pico de incidencia entre los 30 y 60 años¹. En su patogenia intervienen factores genéticos (HLA-DR, CTLA-4) y ambientales (estrés, infecciones, fármacos, tabaquismo, exceso de yodo en la dieta, etc.). En los últimos años, se han descrito casos de EGB tras la infección por SARS-CoV-2⁴⁻⁶.

Bocio multinodular tóxico y adenoma tiroideo tóxico

Son la segunda y tercera causa de hipertiroidismo tras la EGB. El BMNT es más frecuente en ancianos y en zonas con déficit de yodo⁷. Se produce una hiperplasia focal o difusa de las células foliculares tiroideas que da lugar a un aumento de síntesis de HT de forma independiente de la regulación por la TSH. Un 20%-80% de los ATN y algunos nódulos del BMNT tienen mutaciones somáticas del gen del receptor de la TSH que le confieren actividad autónoma⁸. La captación de radioyodo se produce de forma exclusiva o predominante en el o los nódulos tiroideos hiperfuncionantes.

Hipertiroidismo inducido por exceso de yodo

Suele ser transitorio y se produce tras la ingesta de amiodarona o tras la inyección de contraste yodado en una tomografía computarizada (TC) por efecto del fenómeno de Jod-Basedow. Es más frecuente en áreas con deficiencia de yodo

y en pacientes con BMN o EGB subyacente. En estos casos, la captación en la gammagrafía estará aumentada cuando haya pasado suficiente tiempo para que el yodo administrado sea excretado (2-4 semanas)⁹.

Mola hidatiforme, coriocarcinoma, hiperémesis gravídica y tumores germinales

El aumento de gonadotropina coriónica humana (β -HCG), similar estructuralmente a la TSH, puede estimular su receptor (hipertiroidismo mediado por β -HCG).

Tirotoxicosis con captación de radioyodo normal o aumentada y hormona estimulante del tiroides normal aumentada

Incluye causas neoplásicas como el adenoma hipofisario productor de TSH (menos del 1% de los tumores hipofisarios)¹⁰, y no neoplásicas, como la resistencia hipofisaria a HT y el hipertiroidismo inducido por mutaciones activadoras en el receptor de TSH.

Tirotoxicosis con captación de radioyodo disminuida o ausente

Se asocia con procesos inflamatorios de la glándula tiroidea (tiroiditis), con la producción ectópica de HT (metástasis de carcinoma folicular de tiroides, *struma ovarii*) y con la ingesta exógena de HT (facticia o inadvertida).

Tiroiditis

Tienen una etiología muy diversa (autoinmune, infecciosa, traumática, ambiental, farmacológica, etc.) y pueden presentarse de forma aguda, subaguda o crónica. Inicialmente se

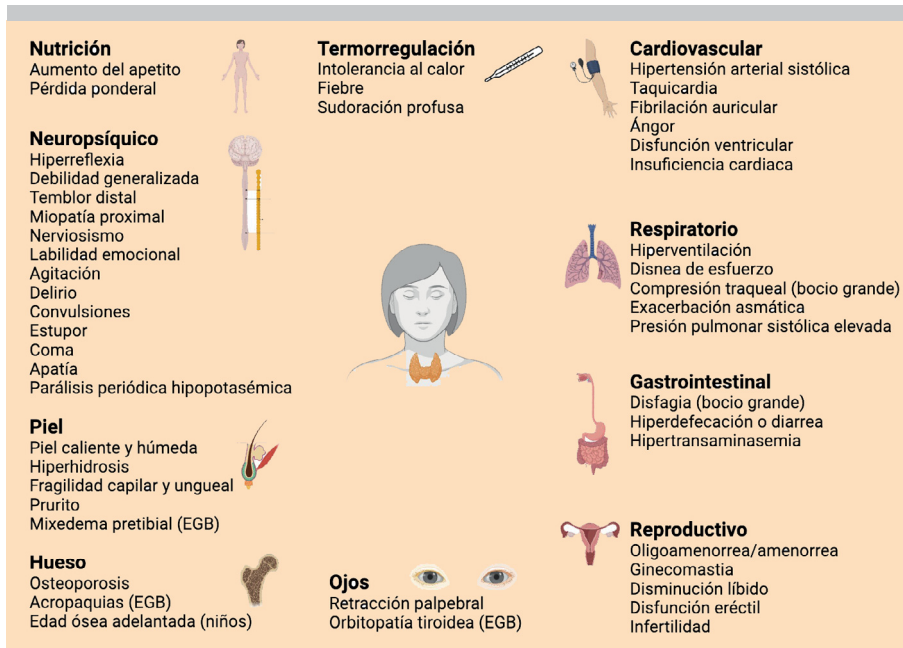


Fig. 2. Síntomas y signos generales en la tirotoxicosis. EGB: enfermedad de Graves-Basedow. Creada con BioRender.com

produce una inflamación y destrucción del tejido tiroideo con liberación de HT preformadas a la circulación (hipertiroidismo transitorio). Posteriormente, suele haber una segunda fase de hipotiroidismo que generalmente acaba resolviéndose. Las causas de tiroiditis se desarrollan con detenimiento en un protocolo específico.

Struma ovarii

Representa un 1% de los tumores ováricos y el 5% de los teratomas, se define por presentar tejido tiroideo ectópico en más del 50% de su composición. Puede cursar con tirotoxicosis por autonomía del tejido ectópico.

Cáncer de tiroides folicular metastásico

Puede originar tirotoxicosis por producción de TRAb, mutaciones activadoras en el receptor de TSH o sobreexpresión en el tumor de desyodinasas 1 y 2 que da lugar a un aumento de T3L a partir de T4L^{11,12}.

Consumo de hormonas tiroideas

Se puede producir tirotoxicosis por sobretratamiento de forma inadvertida (tirotoxicosis de hamburguesas) o facticia.

Manifestaciones clínicas

La presentación clínica es muy variable y depende de la gravedad, la duración, la etiología y la predisposición individual.

Manifestaciones generales

Los síntomas de la tirotoxicosis afectan a todos los órganos y sistemas (figs. 2 y 3). De forma secundaria al aumento del

metabolismo basal, los pacientes experimentan una pérdida involuntaria de peso acompañada, en la mayoría de los casos, de hiperfagia. Aumenta el gasto cardíaco, el consumo de oxígeno y se produce debilidad de la musculatura respiratoria, por lo que son frecuentes la taquicardia, la hipertensión arterial y la disnea. En los casos más graves, el paciente puede desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva. A nivel neurológico, son característicos el temblor distal fino y la hiperreflexia por hiperactividad simpática. La irritabilidad, el insomnio y el nerviosismo son síntomas típicos a nivel psiquiátrico. Entre las manifestaciones dermatológicas, destaca el aumento de la temperatura corporal (piel caliente) y la hipersudoración. El tránsito digestivo se acelera, lo que puede traducirse en hiperdefecación y malabsorción intestinal. La disfagia es un síntoma típico de los bocios de gran tamaño,

por compresión. A nivel óseo, el aumento de la resorción ósea disminuye la densidad y aumenta el riesgo de osteoporosis y fracturas. En mujeres puede haber anovulación, oligomenorrea e infertilidad y en varones ocasionalmente aparece ginecomastia, libido baja y disfunción eréctil en relación con el descenso en los niveles de testosterona libre.

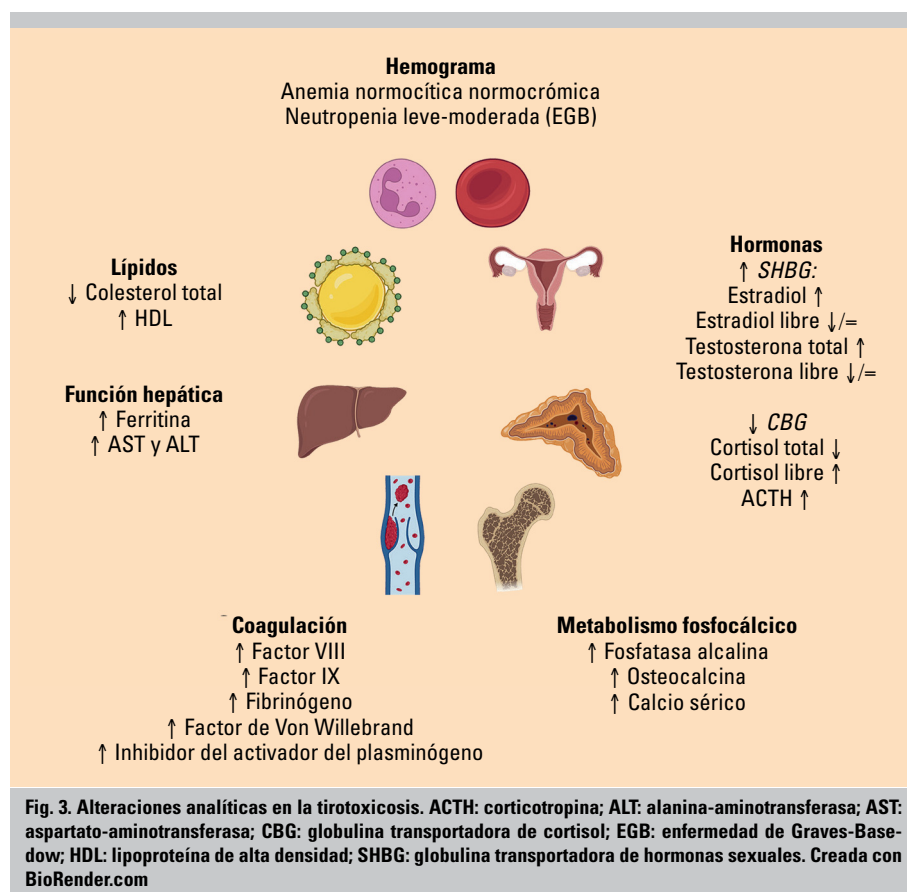
En niños y adolescentes, el hipertiroidismo puede acelerar la velocidad de crecimiento y adelantar la maduración epifisaria. Es característica la enuresis.

En la edad avanzada, la clínica puede ser más leve y desapercibida, pero es mayor el riesgo de desarrollo de complicaciones cardiológicas (arritmias, angina, insuficiencia cardíaca, etc.). En estos pacientes, el exceso de HT se presenta en un tercio de los casos como astenia, pérdida de peso con inhibición psicomotriz y temblor, conformando el denominado hipertiroidismo apático que puede ser confundido con un síndrome depresivo¹³.

Durante el embarazo, el hipertiroidismo manifestado mal controlado (con mayor frecuencia debido a la EGB) se asocia con mayores tasas de aborto espontáneo, parto prematuro, bajo peso o muerte al nacimiento, preeclampsia e insuficiencia cardíaca¹⁴.

Además, la tirotoxicosis puede cursar con elevación de las transaminasas que ocurre hasta en un 40% de los casos, y se normaliza tras la corrección del hipertiroidismo¹⁵, hipercalcemia y aumento de factores de coagulación y de la globulina transportadora de hormonas sexuales, entre otras alteraciones de laboratorio (fig. 3).

La parálisis periódica tirotóxica es una complicación rara (1:100000 casos a nivel mundial)¹⁶ pero potencialmente letal, caracterizada por paraparesia aguda flácida, hipopotasemia aguda y tirotoxicosis. Se ha descrito con mayor frecuencia en varones de origen asiático y está causada por mutaciones en los canales de potasio que están regulados por las HT.



La crisis tirotóxica o tormenta tiroidea es un cuadro muy grave y poco frecuente. Se caracteriza por presentar signos y síntomas de hipertiroidismo marcado y llega a desencadenar disfunción multiorgánica, cerebral, cardiovascular y hepática. Es común la fiebre alta (40-41°C) no explicada por otras causas. Es más frecuente en pacientes con EGB, aunque puede presentarse en el curso de otras tirototoxicosis. Suele diagnosticarse en pacientes adultos, aunque también se ha descrito en niños y adolescentes. Tiene una mortalidad significativa, superior al 20% en los casos no tratados^{17,18}.

Manifestaciones específicas según la etiología

Enfermedad de Graves-Basedow

Los síntomas de hipertiroidismo se desarrollan de forma rápidamente progresiva en 2-3 meses, pueden ser de carácter moderado/severo y se asocian con bocio difuso. Además, son frecuentes las manifestaciones extratiroides:

Oftalmopatía tiroidea. La oftalmopatía tiroidea (OT) es la manifestación extratiroides más frecuente, presente en aproximadamente en el 30% de los casos (fig. 4)¹⁹. La prevalencia de afectación ocular detectada mediante pruebas de imagen parece ser mucho mayor (hasta el 80%), lo que sugiere que la mayoría de los pacientes con EGB tienen afectación ocular; sin embargo, solo un pequeño porcentaje progresa a una enfermedad ocular clínicamente aparente²⁰. Se produce por una activación de linfocitos que reaccionan de forma cruzada

contra antígenos orbitarios y tiroideos. Los linfocitos activos infiltran los músculos extraoculares y el tejido conectivo retroocular y producen citoquinas que estimulan la proliferación de fibroblastos y la síntesis de glucosaminoglucanos hidrofílicos. Como consecuencia se produce un aumento en el volumen de la grasa orbitaria y del tejido conectivo que conduce a edema y exoftalmos.

La gravedad y evolución de la oftalmopatía no guarda necesariamente relación con la evolución de la EGB (puede darse en pacientes eutiroides o hipotiroideos, pero en torno al 75% presentan TRAb+)²¹. En su desarrollo y evolución, se han descrito factores de riesgo no modificables (polimorfismos genéticos) y modificables, entre los que el principal es el tabaquismo (favorece su desarrollo y disminuye la eficacia del tratamiento). Otros factores de riesgo modificables son el hipertiroidismo o hipotiroidismo no controlados, el tratamiento con radioyodo y, en estudios recientes, se ha descrito una asociación entre la mayor actividad de la OT y los valores de colesterol total elevados²².

Los primeros síntomas son la sensación de cuerpo extraño ocular y lagrimeo. El grado de actividad inflamatoria se determina con la escala de actividad clínica (CAS) (fig. 5) que valora la presencia de dolor ocular con los movimientos, el edema y la inflamación palpebral y conjuntival²³. A su vez, según el Grupo Europeo sobre la Orbitopatía de Graves (EUGOGO), se clasifica en leve, moderada y grave o con amenaza para la visión en función del grado de retracción palpebral, inflamación y proptosis, así como por la presencia de diplopía, exposición corneal y compresión del nervio óptico²⁴ (fig. 6).

Mixedema pretibial. Presente en un 5% de todos los casos de EGB y en un 15% de los casos que presentan OT^{25,26}. Se trata de una lesión palpable sobrelevada, generalmente en la zona pretibial, bilateral y asimétrica, aunque puede aparecer en cualquier localización, especialmente tras un traumatismo. Se produce por infiltración linfocítica de la dermis. Al igual que en la OT, la presencia de receptores de TSH en los fibroblastos puede desencadenar una respuesta

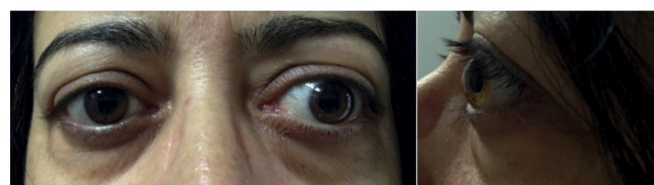
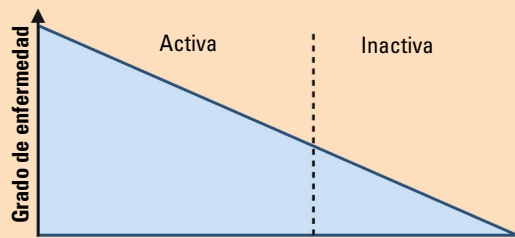


Fig. 4. Oftalmopatía tiroidea en paciente con enfermedad de Graves-Basedow.

Existen 7 síntomas y signos de inflamación, y a cada uno se le adjudica 1 punto

1. Dolor opresivo retroocular en las últimas 4 semanas
2. Dolor con los movimientos oculares en las últimas 4 semanas
3. Enrojecimiento palpebral
4. Enrojecimiento de la conjuntiva
5. Quemosis (edema de conjuntiva)
6. Edema de carúncula
7. Edema palpebral

Oftalmopatía activa si 3 o más puntos



Escala de actividad clínica (CAS)

Fig. 5. Escala de actividad clínica en la oftalmopatía de Graves (CAS). Creada con BioRender.com

inflamatoria con liberación de citoquinas que estimulan la liberación de glucosaminoglicanos por los fibroblastos.

Acropaquias o dedos en palillo de tambor. Aparece en un 1% de los pacientes con EGB y el 100% de los casos presentan dermatopatía. Como suele ocurrir en las enfermedades autoinmunes, se puede asociar a otras manifestaciones de etiología autoinmune como el vitíligo o la alopecia areata²⁷.

Bocio multinodular y adenoma tiroideo tóxico

Suele manifestarse con un hipertiroidismo más progresivo y menos grave. Se asocia con la presencia de uno o varios nódulos tiroideos. La administración de una sobrecarga de yodo, como ocurre tras la administración de contrastes yoda-

dos o amiodarona, puede desencadenar el hipertiroidismo. Algunos pacientes con BMN de gran tamaño pueden presentar también síntomas compresivos locales como disfagia, tos y disnea.

Tiroiditis

Algunas presentan dolor como síntoma característico. Se desarrollan con más detalle en el protocolo de tiroiditis.

Tumor hipofisario productor de hormona estimulante tiroidea

Se manifiesta con clínica de tirotoxicosis, bocio difuso y, en ocasiones, síntomas de expansión tumoral como cefalea o alteraciones visuales y galactorrea.

Intoxicación por levotiroxina

La clínica de la intoxicación por levotiroxina es muy variada: puede cursar asintomática o presentarse con un amplio abanico de manifestaciones clínicas que incluyen: hipertermia maligna, arritmias, infarto agudo de miocardio, *shock* cardiogénico, psicosis, estados convulsivos, coma, etc. La TSH no se suprime hasta pasadas 48-72 horas y T4L y T3L se pueden elevar desde el inicio, pero los niveles de T4L no reflejan la gravedad. Dado que la vida media de la levotiroxina es de 7 días, los síntomas pueden no aparecer hasta pasados 11 días desde la ingestión²⁸.

Diagnóstico

Diagnóstico de hipertiroidismo

El diagnóstico es bioquímico. Ante la sospecha clínica de hipertiroidismo, la determinación de TSH es la primera prueba diagnóstica que se debe realizar (fig. 7).

Un valor de TSH normal descarta hipertiroidismo primario.

En caso de presentar una TSH baja, la mayoría de los laboratorios determinan de forma automática T4L y, en caso de que T4L sea normal, también T3L:

–Una TSH baja asociada a T4L y/o T3L elevadas es diagnóstica de hipertiroidismo primario manifestado.

–Una TSH baja con T4L y T3L normales/bajas puede darse en diferentes situaciones, entre las que hay que hacer un diagnóstico diferencial:

1. Hipertiroidismo subclínico: TSH baja pero T4L y T3L normales. En la mayoría de los casos el paciente está asintomático o presenta síntomas inespecíficos. Suele ser debido a BMNT o ATT y, con menor frecuencia, a EGB.

2. Hipotiroidismo central: cursa con TSH baja y hormonas periféricas T4L y T3L normales/bajas.

	Retracción palpebral	Inflamación tejidos blandos	Proptosis	Diplopía	Exposición corneal	Nervio óptico
	< 2 mm	Leve	< 3 mm	Transitoria o ausente	Ausente	Normal
	≥ 2 mm	Moderada	≥ 3 mm	Inconstante	Leve	Normal
	≥ 2 mm	Severa	≥ 3 mm	Constante	Leve	Normal
Amenaza para la visión					Severa	Compresión

Fig. 6. Evaluación de la severidad en la oftalmopatía de Graves (EUGOGO). Creada con BioRender.com

Diagnóstico de crisis tirotóxica

El diagnóstico de crisis tirotóxica se basa en la presencia de sintomatología grave potencialmente mortal (hipertermia, disfunción cardiovascular, alteración del nivel de conciencia) en un paciente con evidencia bioquímica de hipertiroidismo. Para ello es de utilidad la escala de Burch y Wartofsky: una puntuación de 45 o mayor es altamente sugestiva de tormenta tiroidea; mientras que una puntuación inferior a 25 la hace improbable. Es esencial también el diagnóstico etiológico de la tormenta tiroidea.

Diagnóstico etiológico de hipertiroidismo

Una vez establecido el diagnóstico de hipertiroidismo, se debe determinar la causa.

Clínica

La forma de presentación clínica en un paciente con diagnóstico bioquímico de hipertiroidismo puede ser suficiente para emitir un diagnóstico (por ejemplo, un hipertiroidismo moderado/severo en un sujeto con bocio simétrico y oftalmopatía hace muy probable el diagnóstico de EGB sin necesidad de otras pruebas). Sin embargo, si el diagnóstico no es evidente, están indicadas otras pruebas, entre las que destacan las siguientes:

3. Síndrome de eutiroidismo enfermo: en presencia de enfermedad extratiroidea puede haber una TSH baja con T4L normal/baja y T3L muy baja.

4. Hipertiroidismo en paciente críticamente enfermo: la TSH suprimida (menor de 0,01 mU/l en ensayos con límite de detección 0,01 mU/l) junto con T4L normal o próxima al rango normal, sugiere la posible presencia de hipertiroidismo en paciente con enfermedad extratiroidea.

5. Fase de recuperación de un hipertiroidismo: la TSH puede tardar varias semanas en normalizarse tras una fase de hipertiroidismo, siendo ya normales la T3L y la T4L.

6. Embarazo: de forma fisiológica, se produce un descenso de la TSH en el primer trimestre.

7. Tratamiento con biotina: puede ocasionar interferencias de laboratorio con la TSH y la T4L/T3L. Debe repetirse la medición al menos dos días después de suspender los suplementos de biotina.

8. Fármacos: corticoides, dopamina, somatostatina.

Por otro lado, una TSH normal/elevada con T4L y/o T3L elevadas puede deberse a:

1. Hipertiroidismo central.
2. Síndrome de resistencia a las HT.
3. Hipertiroxinemia eutiroidia: alteraciones en proteínas de unión (embarazo, terapia con estrógenos, hepatitis, porfiria aguda intermitente, abuso de medicamentos o drogas y altitudes elevadas)²⁹.

1. Hipertiroidismo central.

2. Síndrome de resistencia a las HT.
3. Hipertiroxinemia eutiroidia: alteraciones en proteínas de unión (embarazo, terapia con estrógenos, hepatitis, porfiria aguda intermitente, abuso de medicamentos o drogas y altitudes elevadas)²⁹.

Anticuerpos contra el receptor de hormona estimulante del tiroides

Ofrece un diagnóstico rápido y preciso de EGB. Los ensayos para la determinación de anticuerpos contra el receptor de TSH (TRAb) convencionales, basados en métodos de quimioluminiscencia, presentan una elevada sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de EGB (97% y 99% respectivamente)³⁰, pero no diferencian entre la funcionalidad de los anticuerpos. Actualmente, existen bioensayos celulares que permiten medir TRAb en una concentración de anticuerpos muy baja y a una dilución sérica muy alta y diferenciar entre los tipos de TRAb (bloqueantes y estimulantes). Los TRAb estimulantes son predictivos de manifestaciones extratiroides y de disfunción tiroidea neonatal, ofrecen una sensibilidad y especificidad clínicas del 98,6% y 98,5%, respectivamente, y un tiempo de ensayo más corto, por lo que permiten un diagnóstico más rápido de EGB³¹. En presencia de TRAb, es razonable asumir el diagnóstico de EGB. Sin embargo, el TRAb puede no ser positivo en pacientes con EGB leve³².

Fig. 7. Patrones de hormonas tiroideas y diagnóstico diferencial. N: normal; TSH: hormona estimuladora del tiroides. Creado con BioRender.com.

Ecografía Doppler tiroidea

Permite detectar hallazgos compatibles con EGB, como el aumento difuso de la glándula tiroidea (x 2-3 veces), la ecoestructura heterogénea con disminución global de la ecogenicidad y el aumento difuso de la vascularización Doppler (infierno tiroideo). La velocidad del flujo de la arteria tiroidea y el pico de velocidad sistólica aumentan significativamente, y esto lo distingue de otras causas como la tiroiditis subaguda.

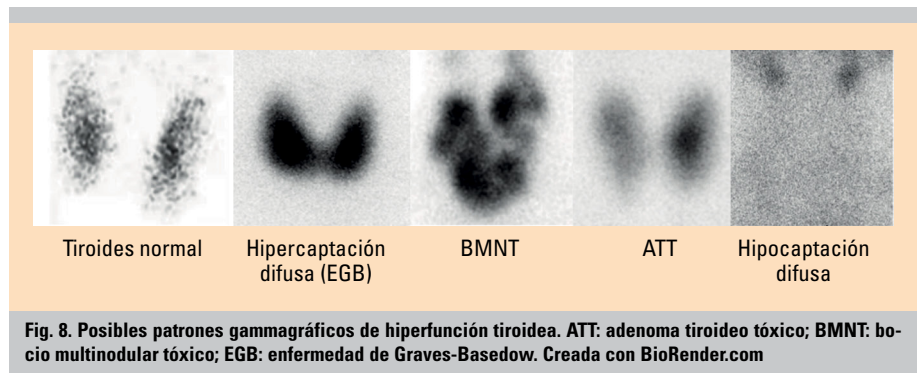


Fig. 8. Posibles patrones gammagráficos de hiperfunción tiroidea. ATT: adenoma tiroideo tóxico; BMNT: bocio multinodular tóxico; EGB: enfermedad de Graves-Basedow. Creada con BioRender.com

Gammagrafía tiroidea

En presencia de nódulos tiroideos y/o si está indicada la terapia con radioyodo, debe realizarse, salvo contraindicación (embarazo y lactancia), una gammagrafía tiroidea para distinguir entre BMNT (múltiples áreas de captación focal), adenoma tóxico (aumento de captación focal) y EGB (aumento de captación difusa) o para evaluar la funcionalidad de nódulos que puedan coexistir con la EGB³¹ (fig. 8).

Otras pruebas

Dado que la glándula tiroidea en el hipertiroidismo sintetiza relativamente más T3 que T4, el índice T3/T4 total (ng/mcg) suele ser mayor de 20 en EGB, BMNT y AT; en cambio, suele ser menor de 20 en las tiroiditis y tirotoxicosis facticia por ingesta de levotiroxina.

En la tirotoxicosis facticia por ingesta de levotiroxina, además de un cociente T3/T4 total bajo, se observan cifras de tiroglobulina suprimidas, a diferencia de lo que ocurre en las tirotoxicosis por otras causas.

En los pacientes con hipertiroidismo primario de etiología autoinmune, es frecuente la presencia de anticuerpos anti-TPO (antiperoxidasa) positivos. Estos anticuerpos son positivos en el 80% de los pacientes con EGB³³.

Si la TSH es normal o elevada y la T4L y T3L están elevadas, se debe medir la subunidad alfa sérica y solicitar una resonancia magnética hipofisaria para realizar un diagnóstico diferencial entre adenoma hipofisario secretor de TSH y resistencia a las HT. El diagnóstico definitivo de esta última se obtiene mediante estudio genético.

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento son la rápida mejoría de los síntomas y la reducción de los niveles de HT.

Tratamiento sintomático

Bloqueadores betaadrenérgicos

Los bloqueadores betaadrenérgicos (BBA) constituyen el tratamiento más empleado y recomendado por las guías para el control sintomático. Salvo contraindicación, debe iniciarse al diagnosticarse el hipertiroidismo, especialmente en edad avanzada, enfermedad cardiovascular o frecuencia cardíaca

en reposo superior a 90 lpm (incluso cuando también se indica el tratamiento con antitiroideos (AT), ya que su inicio de acción es más rápido). Mejoran el temblor, la ansiedad, la taquicardia, la hiperhidrosis y la intolerancia al calor.

El más utilizado es el propranolol. Por lo general, se inicia en dosis de 25-50 mg/día, aumentándola progresivamente según sea necesario, con una dosis media habitual de 20-40 mg/6 horas. En dosis mayores de 240 mg/día disminuye la conversión de T4 a T3. Dado que es un BBA no selectivo, su uso está contraindicado en pacientes con enfermedad broncoespástica. Otros BBA como los bloqueadores beta 1 selectivos (atenolol, metoprolol, bisoprolol) parecen ser seguros en estos pacientes, aunque deben emplearse con precaución. En caso de estar contraindicados, el diltiazem (calcioantagonista) ha demostrado ser de utilidad en estos pacientes³⁴.

Tratamiento del hipertiroidismo

El manejo terapéutico del hipertiroidismo primario depende de la causa subyacente e incluye los fármacos AT, el radioyodo y la cirugía. En la EGB, las guías clínicas más recientes consideran las tres estrategias terapéuticas como opciones razonables. En el ATT y BMNT, se prefiere el yodo radiactivo y la cirugía, reservando los AT para períodos cortos en el manejo inicial. Cada tratamiento tiene ventajas e inconvenientes que deben considerarse de forma conjunta con el paciente para decidir la estrategia más adecuada (fig. 9 y tabla 1).

Tionamidas o antitiroideos

El metimazol o tiamazol (MTZ) y el carbimazol (CMZ) inhiben la síntesis de HT, mientras que el propiltiuracilo (PTU), además, disminuye la conversión periférica de T4L a T3L cuando se administra en dosis elevadas.

Su eficacia tarda en aparecer 4-6 semanas, por lo que la mayoría de los pacientes precisan tratamiento sintomático con BBA durante las primeras semanas de tratamiento.

Controlan la enfermedad restaurando el estado eutiroides y en hasta un 15%-80% (generalmente inferior al 40%) de los casos de EGB consiguen la remisión de la enfermedad tras 1-2 años de tratamiento³⁵. La razón de esta remisión se ha atribuido a un posible efecto inmunosupresor, todavía poco claro.

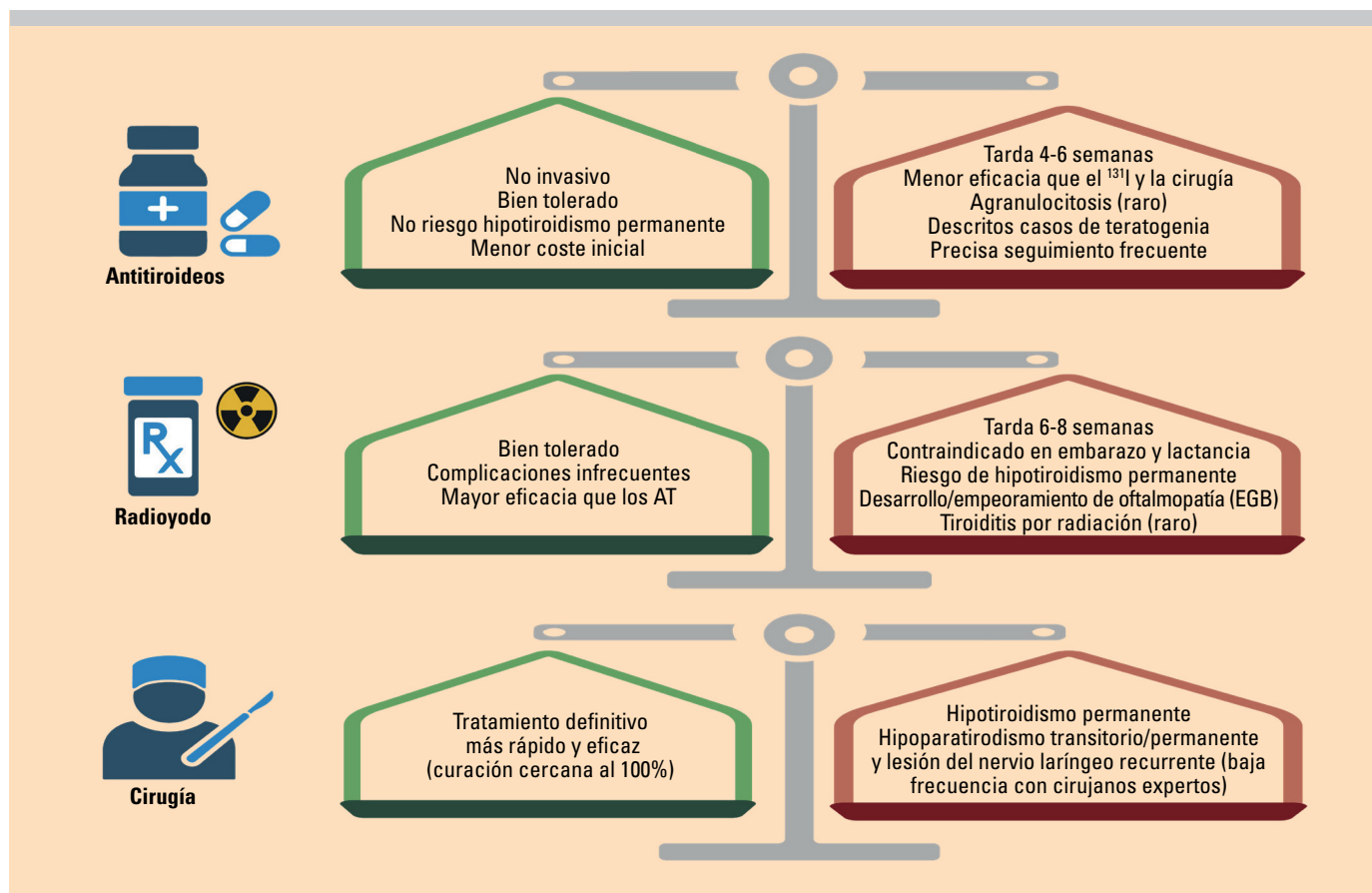


Fig. 9. Ventajas e inconvenientes del tratamiento del hipertiroidismo primario. AT: antitiroideos; EGB: enfermedad de Graves-Basedow. Creado con BioRender.com

El MTZ, respecto al PTU, se asocia con una menor incidencia de efectos secundarios graves y parece ser el AT con mayor eficacia. No obstante, los ensayos prospectivos y aleatorizados son escasos, con un bajo número de pacientes y las dosis terapéuticas no son equivalentes³⁶. Además, el MTZ tiene, con respecto al PTU, un inicio de acción más rápido, mayor duración de acción (vida media 4-6 horas, frente a 1,5 horas) y una mejor posología (se puede administrar una vez al día, frente a 3 veces al día). Tanto MTZ como PTU atra-

viesan la placenta, pero el MTZ se ha asociado con anomalías congénitas más graves (atresia esofágica y aplasia cutánea). Por todo ello, las guías recomiendan el MTZ como primera elección, reservando el PTU para situaciones de tirotoxicosis grave (por su efecto más rápido en altas dosis) y para el primer trimestre de embarazo.

El CMZ, disponible en algunos países, se metaboliza a MTZ, por lo que es equiparable a este en indicaciones, eficacia y efectos secundarios. La dosis necesaria para producir

TABLA 1
Otros tratamientos en la hiperfunción tiroidea

	Mecanismo de acción	Indicaciones	Dosis
Yodo inorgánico (lugol, yoduro potásico)	Inhibe la síntesis y liberación de HT de forma transitoria (efecto Wolf Chaikoff)	Crisis tirotóxica Preparación de cirugía tiroidea Urgencias quirúrgicas en paciente con hipertiroidismo	Lugol 6 gotas/8 h Yoduro potásico 2 gotas/8 h
Corticoides	Inhibición de la conversión de T4 a T3	Crisis tirotóxica Tiroiditis por amiodarona tipo 2 Tiroiditis de Quervain	Según la indicación
Litio	Inhibición transitoria de la liberación de HT (mecanismo no aclarado)	Combinación con radioyodo para evitar tirotoxicosis (en desuso)	Objetivo: niveles plasmáticos alrededor de 1 mEq/l
Perclorato potásico	Inhibición competitiva del transporte de yodo intratiroideo	Tiroiditis por amiodarona tipo 1 Tiroiditis por contraste yodado Con precaución por efectos secundarios (anemia aplásica)	0,2-0,5 g/día (dosis inicial 0,6-1 g/día) Duración < 4-6 semanas
Contrastes radiológicos (ácido iopanoico, ipodato sódico)	Inhibición de la conversión de T4 a T3	En desuso	1-2 g/día

HT: hormonas tiroideas.

una dosis similar de MTZ es aproximadamente un 40% mayor (10-20 mg de CMZ equivalen a 6-15 mg de MTZ).

Dentro de los efectos secundarios leves más frecuentes, se han descrito: erupción cutánea, prurito, caída del cabello, linfadenopatías, cefalea, mialgias y artralgias. Pueden resolverse espontáneamente o tras cambiar el tipo de AT. Entre los efectos secundarios graves, aunque raros, se encuentra la agranulocitosis, la hepatotoxicidad, la vasculitis, el síndrome lupus *like* y la neuritis.

La agranulocitosis (neutrófilos inferiores a 500/mm³) es el efecto secundario más grave, aunque infrecuente (0,2-0,5%). La probabilidad de que suceda es mayor con cualquier dosis de PTU que con MTZ, especialmente si se utiliza en dosis bajas³⁷. Asimismo, el empleo de PTU se ha asociado con hepatitis inmunológica y vasculitis mediada por anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA).

Antes de iniciar el tratamiento con AT, se debe realizar una analítica de sangre que incluya hemograma y perfil hepático. No debe iniciarse el tratamiento si los neutrófilos son inferiores a 500/mm³ o las transaminasas se encuentran por encima de 5 veces el límite superior de la normalidad. No está indicada la realización periódica de hemogramas, pero se debe indicar al paciente que, en caso de fiebre y odinofagia, debe suspender la medicación inmediatamente y acudir a un servicio de urgencias para que se le realice un hemograma urgente. Se deben suspender los AT cuando el recuento absoluto de neutrófilos es inferior a 1500/mm³ y se aconseja no repetir el tratamiento con ningún AT en estos casos¹.

Es recomendable realizar un control de T4L y T3L a las 2-6 semanas tras el tratamiento inicial para ajustar la dosis de AT. La TSH permanece suprimida durante meses. Una vez alcanzado el eutiroidismo, la dosis debe disminuirse un 30%-50% y realizar controles cada 4-6 semanas³⁸.

Radioyodo (yodo-131)

Es un tratamiento bien tolerado y con complicaciones infrecuentes. Se debe considerar especialmente en pacientes con contraindicación o fracaso a AT, en ancianos y en pacientes con muchas comorbilidades y sin clara indicación quirúrgica o con alguna contraindicación para la cirugía.

El yodo 131 se administra por vía oral y es captado por las células foliculares tiroideas. Emite una radiación beta que produce necrosis, destrucción de las células foliculares y una intensa reacción inflamatoria. La dosis habitual son 10-15 mCi en la EGB y 10-30 mCi en el BMNT.

Está contraindicado si se sospecha malignidad y durante el embarazo y la lactancia. Tras su administración, se recomienda evitar la gestación en los 6 meses siguientes¹ y se debe advertir a los varones de su posible teratogenicidad para que utilicen métodos anticonceptivos durante 3-4 meses tras su administración. En pacientes con EGB puede inducir y empeorar la oftalmopatía tiroidea, por lo que también debe evitarse en casos de oftalmopatía moderada-grave. Podría plantearse en pacientes con oftalmopatía inactiva o activa leve, valorando su asociación a corticoides orales, sobre todo en pacientes con factores de riesgo de empeoramiento de oftalmopatía. En pacientes sin oftalmopatía ni factores de riesgo puede realizarse y no está indicado el tratamiento con corticoides³⁹⁻⁴¹.

Se recomienda interrumpir el tratamiento con MTZ 2-3 días antes del radioyodo y el PTU al menos una semana antes. Los AT reducen la eficacia del radioyodo si se dan la semana anterior o posterior al tratamiento. Se puede reinstaurar el tratamiento con MTZ 3-7 días después del radioyodo para evitar síntomas de hipertiroidismo en determinados pacientes (ancianos, cardiopatas, pacientes con comorbilidades o hipertiroidismo severo), reduciendo progresivamente la dosis hasta su suspensión en las semanas siguientes³⁸.

Tras el tratamiento, debe monitorizarse la función tiroidea cada 4-6 semanas. Se considera que el tratamiento no ha sido efectivo si el hipertiroidismo persiste más de 6 meses y se podría valorar un segundo tratamiento. En la mayoría de los casos, el hipertiroidismo mejora en 6-8 semanas. La eficacia del radioyodo en el control del hipertiroidismo depende de la etiología subyacente y de la dosis administrada. En un estudio que evalúa la respuesta al yodo radiactivo en la EGB, AT y BMNT se describe una tasa de hipotiroidismo/eutiroidismo tras tratamiento con yodo radiactivo del 87,1% en la EGB, 93,7% en AT y 81,1% en BMNT⁴².

Cirugía

Debe considerarse en casos de bocios muy grandes con clínica compresiva, sospecha de malignidad, hiperparatiroidismo coexistente, baja captación de radioyodo en la gammagrafía, deseo genésico a corto plazo y oftalmopatía tiroidea moderada/grave.

La técnica recomendada es la tiroidectomía total o casi total en el BMNT y la EGB y la hemitiroidectomía en el ATT. Antes de la intervención debe conseguirse un estado eutiroides, para lo que suele ser preciso el tratamiento con AT¹.

Tras la intervención se debe iniciar tratamiento sustitutivo con HT. Se deberá realizar un primer control de la función tiroidea a las 6-8 semanas y un seguimiento estrecho durante el primer año hasta la estabilización de esta.

Realizada por cirujanos expertos, es el tratamiento definitivo más rápido y con mayor coste/efectividad para la EGB, el ATT y el BMNT con una tasa de curación muy cercana al 100%. Además, permite detectar casos de cáncer tiroideo incidental³⁸.

Los principales riesgos de la cirugía son el hipoparatiroidismo transitorio o permanente y la disfonía por lesión del nervio laríngeo recurrente⁴³, cuya incidencia es muy baja cuando es realizada por cirujanos expertos (menos del 10% de hipocalcemia transitoria y menos del 1% de lesión del nervio recurrente)⁴⁴.

Tratamiento específico de las principales causas de hipertiroidismo

Enfermedad de Graves-Basedow

Los AT se pueden utilizar para controlar el hipertiroidismo a largo plazo o durante un período de tiempo previo a un tratamiento definitivo (radioyodo o cirugía). A los 12-18 meses se alcanzan las tasas máximas de remisión, por lo que se recomienda mantener el tratamiento al menos durante

ese período de tiempo¹. Si se produce la remisión (función tiroidea normal y TRAb indetectables), está indicado suspender el tratamiento. En caso contrario, se recomienda plantear tratamiento con radioyodo o cirugía; el tratamiento a largo plazo con bajas dosis de AT puede considerarse en pacientes que prefieran esa opción. Es el tratamiento más utilizado de forma inicial en Europa, Asia y Estados Unidos¹.

El tratamiento con radioyodo se puede utilizar igualmente como tratamiento inicial o como terapia definitiva cuando los AT no consiguen la remisión. Se suele recomendar en pacientes con efectos secundarios, recurrencia o persistencia del hipertiroidismo tras un ciclo de AT.

La cirugía debe valorarse en caso de bocios compresivos, malignidad, una oftalmopatía de moderada a grave, etc. Se debe controlar la función tiroidea con AT antes de la cirugía. En caso de contraindicación para el uso de tionamidas (alergia, reacción adversa grave, etc.), se pueden emplear BBA, yoduro potásico, glucocorticoides y colestiramina. Además, 10 días antes a la intervención, el paciente deberá recibir tratamiento con yodo inorgánico (solución saturada de yoduro potásico o Lugol) para disminuir el flujo sanguíneo tiroideo y reducir así el riesgo de hemorragia intraoperatoria que se ha asociado con una menor tasa de hipoparatiroidismo transitorio y de lesión recurrencial transitoria⁴⁵.

Terapias futuras en la EGB: en ensayos preclínicos se está estudiando la efectividad de ciertas sustancias que puedan modificar la historia natural de la EGB. Estas son moléculas (anticuerpos monoclonales, péptidos inmunomoduladores o pequeños ligandos) que antagonizan los anticuerpos estimulantes de R-TSH (TRAb estimulantes) y, por tanto, bloquean su estímulo.

Oftalmopatía de Graves

Es esencial un abordaje multidisciplinar dirigido a aliviar los síntomas, reducir las complicaciones, controlar el hipertiroidismo y evitar factores que la pueden agravar como el hipotiroidismo, el tratamiento con radioyodo y el consumo de tabaco. En los últimos años se están desarrollando nuevos fármacos y estrategias terapéuticas farmacológicas con buenos resultados.

Las últimas guías recomiendan en la enfermedad activa leve el tratamiento con medidas locales, a lo que se puede asociar selenio 100 mg cada 12 horas vía oral para disminuir la actividad inflamatoria (ATA/ETA 2022). Si la oftalmopatía progresa a enfermedad activa moderada/severa, además de las medidas anteriores, los glucocorticoides intravenosos son el tratamiento de elección, a lo que se le puede asociar mico-fenolato oral (WEGOGO 2021). Si no hay respuesta, se podría administrar un segundo ciclo con corticoides, radioterapia, rituximab o tocilizumab (EUGOGO 2021).

El teprotumumab es un anticuerpo monoclonal antirreceptor de IGF1, aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) en 2020, que ha demostrado reducciones muy significativas del CAS y de la proptosis (estudios fase 2 y 3 multicéntricos aleatorizados, controlados con placebo, doble ciego de 88 y 83 pacientes, respectivamente)^{46,47} y que las guías ATA (Guía Americana de Tiroides) y ETA (*European Thyroid Association*) (2022) recomiendan como primera línea

de tratamiento en caso de diplopía o proptosis y como tratamiento de segunda línea en la oftalmopatía activa moderada/severa.

Adenoma tiroideo tóxico y bocio multinodular tóxico

Se recomienda el tratamiento con yodo-131 o la cirugía, prefiriendo el radioyodo salvo en casos de bocio voluminoso o nódulo maligno. La técnica quirúrgica en el ATT es la hemitiroidectomía. A diferencia de lo que ocurre en la EGB, la medicación antitiroidea no induce la remisión, por lo que se reserva para el control del hipertiroidismo en el abordaje inicial y para los casos no candidatos a los otros dos tratamientos⁴⁸. No está indicada la administración de yodo inorgánico, pues puede empeorar el hipertiroidismo.

Tratamiento específico de otras causas de tirotoxicosis menos frecuentes

Tiroiditis (subaguda de De Quervain, silente y tiroiditis postparto)

Se detalla en el protocolo específico.

Hipertiroidismo inducido por fármacos

1. Contraste yodado: se recomienda la monitorización estrecha de la función tiroidea y el tratamiento exclusivamente sintomático con BBA en los casos leves y con AT en los casos graves. En casos de respuesta parcial a AT, la combinación con perclorato potásico puede ser de ayuda para el control de la función tiroidea⁹.

2. Amiodarona y otros fármacos asociados a tiroiditis: se detalla en el protocolo de tiroiditis.

Estruma ovárico

El tratamiento es quirúrgico. Si se asocia a tirotoxicosis puede requerir preparación preoperatoria con AT y BBA⁴⁹.

Coriocarcinoma

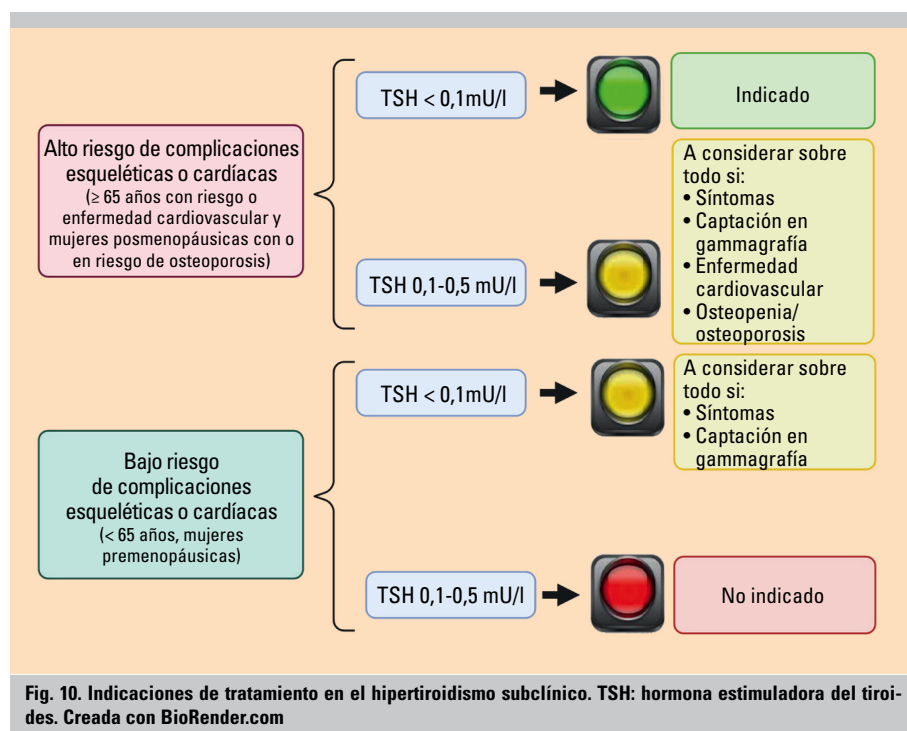
Al igual que en el estruma ovárico, el tratamiento es quirúrgico y debe normalizarse la función tiroidea previamente a la cirugía, para lo que puede requerir tratamiento con AT⁵⁰.

Tumor hipofisario productor de hormona estimulante tiroidea

El tratamiento es la hipofisectomía transesfenoidal. La tiroidectomía y el yodo-131 están contraindicados, ya que pueden favorecer el crecimiento del tumor hipofisario⁵¹.

Intoxicación por levotiroxina

La intoxicación por levotiroxina es potencialmente letal y puede precisar, en algunos casos, de cuidados intensivos. El inicio precoz del tratamiento sintomático, las técnicas de descontaminación gastrointestinal (lavado gástrico y administración de carbón activado) y el empleo de fármacos que inhiben el metabolismo de T4L a T3L resultan esenciales. Además, terapias como la plasmaféresis y la hemoperfusión pueden ser de utilidad en casos con concentraciones plasmáticas elevadas de HT potencialmente letales para disminuir su vida media más rápidamente²⁸.



Tratamiento en situaciones especiales

Tratamiento del hipertiroidismo subclínico

Existe escasa evidencia que sustente el manejo del hipertiroidismo subclínico endógeno. Las guías ATA (2016) y ETA (2018) aportan una serie de recomendaciones:

1. Con frecuencia se observan valores de TSH bajos con T4L normal que cuando se determinan por segunda vez, semanas o meses después, se normalizan. La intervención no debe considerarse salvo que se documenten valores de TSH persistentemente bajos.

2. Para decidir el tratamiento debe considerarse el riesgo clínico para el desarrollo de complicaciones derivadas del hipertiroidismo subclínico y el grado de supresión de TSH (fig. 10).

En pacientes con riesgo elevado de complicaciones esqueléticas o cardíacas (edad igual o mayor de 65 años, con enfermedad o alto riesgo cardiovascular y mujeres posmenopáusicas con o en riesgo de osteoporosis):

1. Con TSH menor de 0,1 mU/l está indicado el tratamiento etiológico del hipertiroidismo subclínico.

2. Con TSH 0,1-0,5 mU/l debe considerarse el tratamiento, especialmente si existe enfermedad cardiovascular subyacente, osteopenia u osteoporosis o si el paciente está sintomático. También apoya el tratamiento la hipercaptación en el estudio gammagráfico. En el resto de los casos, puede considerarse exclusivamente la observación, realizando controles de TSH, T4L y T3 total cada 6 meses y densitometría ósea bianual.

En pacientes con bajo riesgo de complicaciones esqueléticas o cardíacas (menores de 65 años, mujeres premenopáusicas):

1. Si TSH menor de 0,1 mU/l, se sugiere tratar la causa subyacente del hipertiroidismo subclínico, especialmente en aquellos pacientes sintomáticos y/o con hipercaptación en la gammagrafía. La observación es una alternativa en el resto de casos.

2. Si TSH 0,1-0,5 mU/l, está indicada la observación (control de TSH, T4L y T3 cada 6 meses).

Crisis tirotóxica o tormenta tiroidea

El tratamiento debe instaurarse de forma precoz y, dada su alta mortalidad, precisa medidas de soporte vital en la unidad de cuidados intensivos. Deben combinarse fármacos con diferente mecanismo de acción: tiamidas para inhibir la síntesis de HT, yodo (yoduro potásico o solución de Lugol) para reducir la liberación de HT, glucocorticoides para bloquear la conversión periférica de T4 a T3 y secuestradores de ácidos biliares (colestiramina) para inhibir su reabsorción intestinal. La determinación de la etiología de la tirotoxicosis no debe demorar el inicio del tratamiento.

ción de la etiología de la tirotoxicosis no debe demorar el inicio del tratamiento.

Tratamiento de la tirotoxicosis durante la gestación

Cambios fisiológicos del embarazo. Para satisfacer las mayores necesidades metabólicas durante el embarazo normal se producen algunos cambios en la fisiología tiroidea, entre los que se encuentran:

1. El incremento de globulina transportadora de hormona tiroidea, secundario al aumento de las concentraciones de estrógenos, da lugar a un aumento de T4 total desde la semana 7 de gestación que alcanza su pico máximo en la semana 16, para luego permanecer elevada durante toda la gestación.

2. El aumento de β-HCG que alcanza su máximo en el primer trimestre y luego disminuye puede inducir un descenso significativo de TSH (hipertiroidismo subclínico transitorio o, rara vez, manifiesto).

Por ello, en mujeres gestantes, los valores de referencia de TSH, T4 y T3 son específicos según el método de medición empleado, la población y el trimestre de gestación. Cuando el laboratorio no proporciona estos rangos de referencia, la guía ATA (2017) sugiere lo siguiente para la interpretación de las pruebas de función tiroidea:

1. Reducir el límite inferior del rango de referencia de TSH en aproximadamente 0,4 mU/l y el límite superior en 0,5 mU/l durante las semanas 7-14. Volver de forma gradual hacia el rango de TSH de mujer no gestante durante el segundo y tercer trimestre.

2. El rango de referencia superior para la T4 total aumenta aproximadamente un 5% semanal, a partir de la semana 7. Aproximadamente a partir de la semana 16, los niveles

de T4 total (y T3) durante el embarazo se mantienen de forma estable 1,5 veces más altos que en no gestantes.

Etiología. Las causas más frecuentes de hipertiroidismo durante el embarazo son la EGB (0,1-1% de todos los embarazos) y el hipertiroidismo transitorio mediado por β -HCG (1%-3% de todos los embarazos)⁵².

Clínica y repercusión materno-fetal. El hipertiroidismo clínico, sobre todo en los casos de EGB severos no controlados y con niveles elevados de TRAb, se ha asociado a preeclampsia, eclampsia, insuficiencia cardíaca, desprendimiento de placenta, aborto, parto pretérmino, retraso de crecimiento intrauterino, bajo peso al nacer y muerte fetal. Además, en la EGB gestacional existe riesgo de hipertiroidismo fetal o neonatal⁵³⁻⁵⁶.

El hipertiroidismo gestacional mediado por β -HCG (HGT) generalmente es asintomático, leve, autolimitado, no se asocia a morbilidad materno-fetal y puede observarse en el primer trimestre del embarazo normal. A menudo se asocia a hiperémesis gravídica y a embarazos múltiples⁵⁷.

Diagnóstico. El diagnóstico de hipertiroidismo manifiesto durante el embarazo se debe basar principalmente en un valor de TSH sérica suprimido (menor de 0,1 mU/l) o indetectable (menor de 0,01 mU/l) y una T4L y/o T3L (o T4 total y/o T3 total) que excede el rango normal para la gestación.

Es esencial realizar un adecuado diagnóstico diferencial entre EGB y HGT (tabla 2).

TABLA 2

Diagnóstico diferencial entre enfermedad de Graves-Basedow e hipertiroidismo gestacional

	EGB	HGT
Síntomas pregestación	Sí	No
Náuseas/vómitos	±	+++
Bocio/oftalmopatía	+	
TRAb	+	
T3 total/T4 total	> 20	< 20
Curso	Impredecible	Autolimitado
Tratamiento	Antitiroideos	No necesario/sintomático

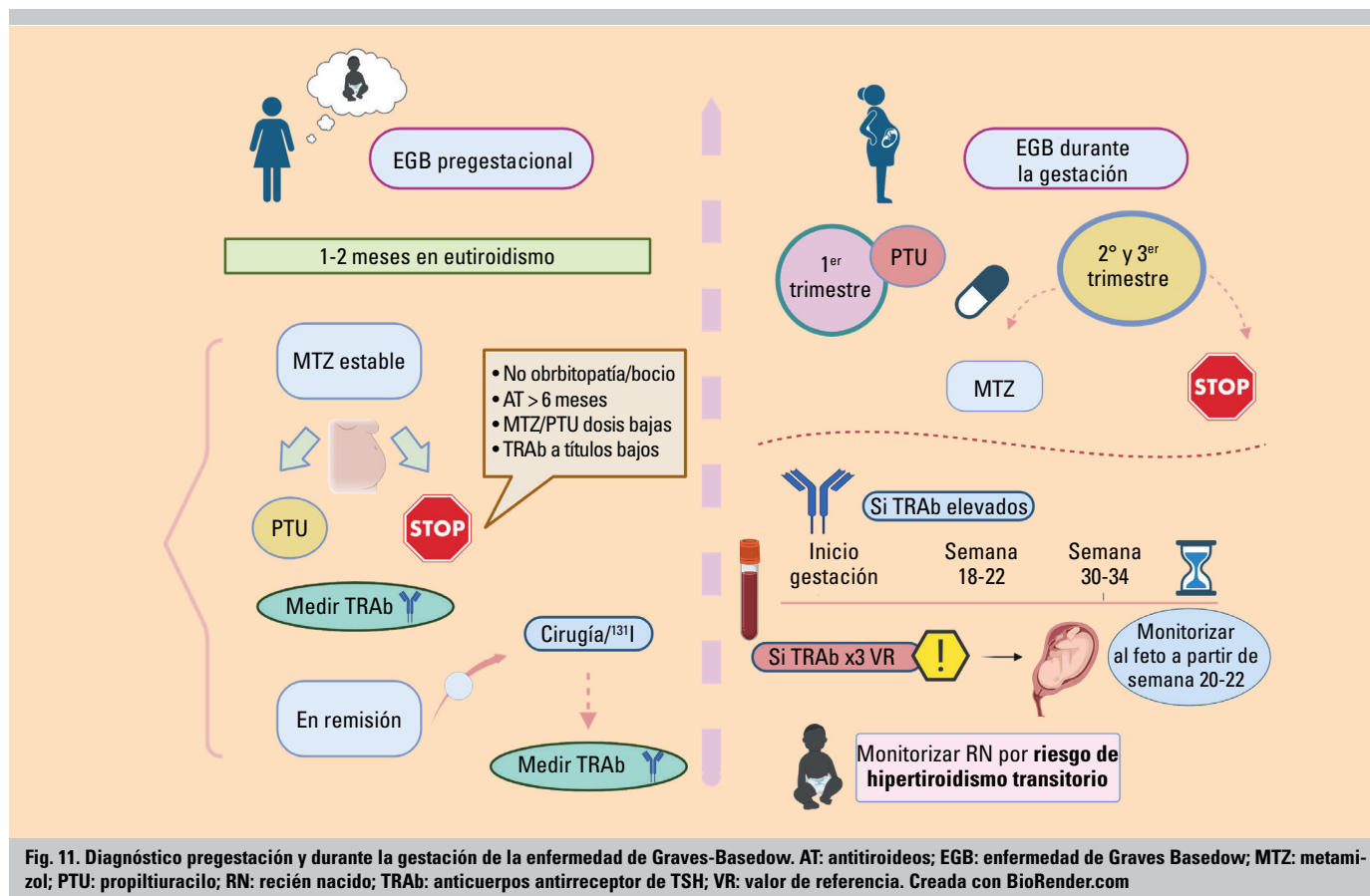
EGB: enfermedad de Graves-Basedow; HGT: hipertiroidismo gestacional; TRAb: anticuerpos antirreceptor de la hormona estimulante del tiroides; TSH: hormona estimulante del tiroides.

Tratamiento. La suplementación con yodo no es necesaria en pacientes que presentan tirotoxicosis manifiesta durante este período.

No está indicado el tratamiento con AT en la tirotoxicosis transitoria ni en el hipertiroidismo subclínico, ya que este no se ha asociado a una mayor morbilidad obstétrica ni fetal⁵⁷.

En el hipertiroidismo manifiesto, más frecuentemente causado por EGB, la guía ATA (2017) establece directrices en función de si el diagnóstico se ha producido antes o durante la gestacional (Fig. 11).

Diagnóstico previo a la gestación. Por el riesgo de complicaciones en caso de embarazo, tanto por la propia patología como por el tratamiento con AT, se aconseja posponer la ges-



tación hasta que se haya resuelto la enfermedad. Por este motivo, en mujeres con deseo gestacional a corto plazo se debe ofrecer tratamiento definitivo, bien con radioyodo o bien con cirugía.

Si ha recibido AT, se debe retrasar el embarazo hasta que se haya alcanzado un estado eutiroides estable (dos controles separados al menos 1-2 meses con función tiroidea en rango de referencia sin cambios de dosis de AT)⁴⁸. Durante la gestación, dada la situación de cierta inmunotolerancia, generalmente es posible reducir las dosis de AT (e incluso suspenderlos) en casos de bajo riesgo de recidiva (ausencia de orbitopatía o bocio, duración del tratamiento mayor de 6 meses, MTZ en dosis inferiores a 5-10 mg o PTU < en dosis menores de 100-200 mg y bajos niveles de TRAb). En el resto de los casos debe valorarse el cambio a PTU.

Diagnóstico de enfermedad de Graves-Basedow durante la gestación. En la EGB diagnosticada durante la gestación es de elección el tratamiento médico. En el primer trimestre se prefiere PTU debido a asociación con alteraciones congénitas menos graves que MTZ (quistes cervicales y renales frente a aplasia cutis, atresia de coanas, atresia de esófago, etc.). A partir del segundo trimestre, se recomienda en general el cambio a MTZ principalmente por el mayor riesgo de fallo hepático grave con PTU, aunque no es superior al 0,1%. Se debe emplear la dosis mínima necesaria para mantener los niveles de T4 en el límite superior de la normalidad.

Debe valorarse la tiroidectomía en caso de EGB en tratamiento con AT que haya presentado una reacción adversa al tratamiento, que precise altas dosis de forma persistente (más de 30 mg/día de MTZ o más de 450 mg/día de PTU) o que tenga un hipertiroidismo descontrolado por mala adherencia terapéutica. El mejor momento para ello es el segundo trimestre.

En casos muy sintomáticos y para preparación quirúrgica, se puede emplear propranolol o metoprolol preferentemente de forma transitoria y en dosis bajas. Evitar atenolol por un mayor riesgo de restricción del crecimiento fetal.

Determinación de TRAb y riesgo de hipertiroidismo fetal y neonatal. Debe determinarse TRAb al inicio de la gestación en mujeres embarazadas con EGB activa y en pacientes con historia de EGB tratada con radioyodo o tiroidectomía, aun cuando se encuentran eutiroides. Cuando estos anticuerpos están elevados, es preciso repetir su determinación hacia las semanas 18-22 y 30-34.

El riesgo de hipertiroidismo fetal y neonatal en la EGB es del 1%-5%. Cuando la concentración de TRAb es tres veces superior al valor de referencia en el 2º y 3º trimestre aumenta este riesgo. En estos casos, debe realizarse una monitorización ecográfica del feto a partir de la semana 20 y cada 4-6 semanas.

Tratamiento de la tirototoxicosis durante la lactancia

En el postparto existe una cierta reactivación de la actividad autoinmune, por lo que la incidencia de nuevos casos de EGB llega a triplicarse. Además, la tiroiditis posparto (TPP) también es una causa frecuente.

Los AT pueden pasar a la leche materna, pero en concentraciones muy bajas, y no se han demostrado alteraciones neonatales en hijos de mujeres lactantes en tratamiento con PTU⁵⁸; no obstante, la ATA recomienda el empleo de dosis muy bajas (hasta 20 mg/día de MTZ y 450 mg/día de PTU).

Cuando la clínica es muy pronunciada, se pueden utilizar BBA, propranolol o metoprolol en dosis muy bajas que, aun pasando a la leche materna, lo hacen en cantidades mínimas. Debe evitarse el atenolol, pues se acumula más fácilmente en la leche materna.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

✓ Metaanálisis ✓ Artículo de revisión
✓ Ensayo clínico controlado ✓ Guía de práctica clínica
✓ Epidemiología

1. ●● Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J*. 2018;7(4):167-86.
2. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(2):489-99.
3. Ásvold BO, Bjørø T, Nilsen TIL, Vatten LJ. Tobacco smoking and thyroid function: A Population-Based Study. *Arch Intern Med*. 2007;167(13):1428-32.
4. Murugan AK, Alzahrani AS. SARS-CoV-2 plays a pivotal role in inducing hyperthyroidism of Graves' disease. *Endocrine*. 2021;73(2):243-54.
5. Jiménez-Blanco S, Pla-Peris B, Marazuela M. COVID-19: a cause of recurrent Graves' hyperthyroidism? *J Endocrinol Invest*. 2021;44(2):387-8.
6. Marazuela M, Giustina A, Puig-Domingo M. Endocrine and metabolic aspects of the COVID-19 pandemic. *Rev Endocr Metab Disord*. 2020;21(4):495-507.
7. ● Carlé A, Krejbjerg A, Laurberg P. Epidemiology of nodular goitre. Influence of iodine intake. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014;28(4):465-79.
8. Siegel RD, Lee SL. Toxic nodular goiter: Toxic adenoma and toxic multinodular goiter. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1998;27(1):151-68.
9. ●● Bednarczuk T, Brix TH, Schima W, Zettinig G, Kahaly GJ. 2021 European Thyroid Association Guidelines for the Management of Iodine-Based Contrast Media-Induced Thyroid Dysfunction. *Eur Thyroid J*. 2021;10(4):269-84.
10. Beck-Peccoz P, Persani L, Lania A. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas. En: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al., editores. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth

- (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [Consultado 21 Ene 2024]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278978/>
11. Miyauchi A, Takamura Y, Ito Y, Miya A, Kobayashi K, Matsuzuka F, et al. 3,5,3'-Triiodothyronine thyrotoxicosis due to increased conversion of administered levothyroxine in patients with massive metastatic follicular thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(6):2239-42.
12. Kasagi K, Takeuchi R, Miyamoto S, Misaki T, Inoue D, Shimazu A, et al. Metastatic thyroid cancer presenting as thyrotoxicosis: report of three cases. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994;40(3):429-34.
13. Trivalle C, Doucet J, Chassagne P, Landrin I, Kadri N, Menard JF, et al. Differences in the signs and symptoms of hyperthyroidism in older and younger patients. *J Am Geriatr Soc*. 1996;44(1):50-3.
14. Wiersinga WM, Poppe KG, Effraimidis G. Hyperthyroidism: aetiology, pathogenesis, diagnosis, management, complications, and prognosis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023;11(4):282-98.
15. Scappaticcio L, Longo M, Maiorino MI, Pernice V, Caruso P, Esposito K, et al. Abnormal liver blood tests in patients with hyperthyroidism: Systematic review and meta-analysis. *Thyroid*. 2021;31(6):884-94.
16. Neki NS. Hyperthyroid hypokalemic periodic paralysis. *Pak J Med Sci*. 2016;32(4):1051-2.
17. Akamizu T, Satoh T, Iozaki O, Suzuki A, Wakino S, Iburu T, et al. Diagnostic criteria, clinical features, and incidence of thyroid storm based on nationwide surveys. *Thyroid*. 2012;22(7):661-79.
18. Bourcier S, Coutrot M, Kimmoun A, Sonnevill R, de Montmollin E, Persichini R, et al. Thyroid Storm in the ICU: A Retrospective Multicenter Study. *Crit Care Med*. 2020;48(11):83-90.
19. Bartalena L, Tanda ML. Current concepts regarding Graves' orbitopathy. *J Intern Med*. 2022;292(5):692-716.
20. Villalobos MC, Yokoyama N, Izumi M, Nishikawa T, Kimura H, Ashizawa K, et al. Untreated Graves' disease patients without clinical ophthalmopathy demonstrate a high frequency of extraocular muscle (EOM) enlargement by magnetic resonance. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(9):2830-3.
21. Eckstein AK, Löscher C, Glowacka D, Schott M, Mann K, Esser J, et al. Euthyroid and primarily hypothyroid patients develop milder and significantly more asymmetrical Graves ophthalmopathy. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(8):1052-6.
22. Li X, Li S, Fan W, Rokohl AC, Ju S, Ju X, et al. Recent advances in graves ophthalmopathy medical therapy: a comprehensive literature review. *Int Ophthalmol*. 2023;43(4):1437-49.
23. Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM, Koornneef L. Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997;47(1):9-14.
24. Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, Dayan CM, Eckstein A, Marcocci C, et al. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol*. 2021;185(4):G43-67.
25. Fatourehchi V, Pajouhi M, Fransway AF. Dermopathy of Graves disease (pretibial myxedema). Review of 150 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1994;73(1):1-7.
26. Fatourehchi V. Thyroid dermopathy and acropachy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012;26(4):553-65.
27. Smith TJ, Hegedüs L. Graves' disease. Longo DL, editor. *N Engl J Med*. 2016;375(16):1552-65.
28. Salanova L, Ruano Suárez P, Jiménez Blanco S. Intoxicación por levotiroxina; papel de las técnicas extracorpóreas. *Nefrología*. 2024;44(2):279-81.
29. Rajatanavin R, Braverman LE. Euthyroid hyperthyroxinemia. *J Endocrinol Invest*. 1983;6(6):493-505.
30. McKee A, Peyerl F. TSI assay utilization: impact on costs of Graves' hyperthyroidism diagnosis. *Am J Manag Care*. 2012;18(1):e1-14.
31. Kahaly GJ. Management of Graves thyroidal and extrathyroidal disease: An update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(12):3704-20.
32. Silva de Moraes N, Angell TE, Ahmadi S, Alexander EK, Dos Santos Teixeira PF, Marqusee E. Performance of thyroid-stimulating immunoglobulin bioassay and thyrotropin-binding inhibitory immunoglobulin assay for the diagnosis of Graves' disease in patients with active thyrotoxicosis. *Endocr Pract*. 2022;28(5):502-8.
33. Manual de Endocrinología y Nutrición de la SEEN. Hipertiroidismo.
34. Keleştimur F, Aksu A. The effect of diltiazem on the manifestations of hyperthyroidism and thyroid function tests. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1996;104(1):38-42.
35. Törring O, Tallstedt L, Wallin G, Lundell G, Ljunggren JG, Taube A, et al. Graves' hyperthyroidism: treatment with antithyroid drugs, surgery, or radioiodine--a prospective, randomized study. *Thyroid Study Group. J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(8):2986-93.
36. Nakamura H, Noh JY, Itoh K, Fukata S, Miyauchi A, Hamada N. Comparison of methimazole and propylthiouracil in patients with hyperthyroidism caused by Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(6):2157-62.
37. Nakamura H, Miyauchi A, Miyawaki N, Imagawa J. Analysis of 754 cases of antithyroid drug-induced agranulocytosis over 30 years in Japan. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(12):4776-83.
38. Doubleday AR, Sippel RS. Hyperthyroidism. *Gland Surg*. 2020;9(1):124-35.
39. Tallstedt L, Lundell G, Törring O, Wallin G, Ljunggren JG, Blomgren H, et al. Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. The Thyroid Study Group. *N Engl J Med*. 1992;326(26):1733-8.
40. Khiyani N, Dadparvar S, Gish A, Intenzo CM, Malmud LS. Does the dose of iodine-131 influence the incidence of Graves' ophthalmopathy? *Nucl Med Commun*. 2019;40(5):455-60.
41. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Manetti L, Tanda ML, Dell'Unto E, et al. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 1998;338(2):73-8.
42. Tarantini B, Ciulli C, Di Cairano G, Guarino E, Mazzucato P, Montanaro A, et al. Effectiveness of radioiodine (131-I) as definitive therapy in patients with autoimmune and non-autoimmune hyperthyroidism. *J Endocrinol Invest*. 2006;29(7):594-8.
43. Edefe O, Antakia R, Laskar N, Uttley L, Balasubramanian SP. Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia. *Br J Surg*. 2014;101(4):307-20.
44. Porterfield JR, Thompson GB, Farley DR, Grant CS, Richards ML. Evidence-based management of toxic multinodular goiter (Plummer's Disease). *World J Surg*. 2008;32(7):1278-84.
45. Randle RW, Bates MF, Long KL, Pitt SC, Schneider DF, Sippel RS. Impact of potassium iodide on thyroidectomy for Graves' disease: Implications for safety and operative difficulty. *Surgery*. 2018;163(1):68-72.
46. Douglas RS, Kahaly GJ, Patel A, Sile S, Thompson EH, Perdok R, et al. Teprotumumab for the Treatment of Active Thyroid Eye Disease. *N Engl J Med*. 2020;382(4):341-52.
47. Smith TJ, Kahaly GJ, Ezra DG, Fleming JC, Dailey RA, Tang RA, et al. Teprotumumab for thyroid-associated ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1748-61.
48. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. 2016;26(10):1343-421.
49. Goffredo P, Sawka AM, Pura J, Adam MA, Roman SA, Sosa JA. Malignant struma ovarii: a population-level analysis of a large series of 68 patients. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. 2015;25(2):211-5.
50. Hershman JM. Human chorionic gonadotropin and the thyroid: hyperemesis gravidarum and trophoblastic tumors. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. 1999;9(7):653-7.
51. Malchiodi E, Profka E, Ferrante E, Sala E, Verrua E, Campi I, et al. Thyrotropin-Secreting Pituitary Adenomas: Outcome of Pituitary Surgery and Irradiation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(6):2069-76.
52. Cooper DS, Laurberg P. Hyperthyroidism in pregnancy. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013;1(3):238-49.
53. Kriplani A, Buckshee K, Bhargava VL, Takkar D, Ammini AC. Maternal and perinatal outcome in thyrotoxicosis complicating pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1994;54(3):159-63.
54. Sheffield JS, Cunningham FG. Thyrotoxicosis and heart failure that complicate pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190(1):211-7.
55. Phoojaroenchanachai M, Sriussadaporn S, Peerapatdit T, Vannasaeng S, Nitiyanant W, Boonnamsiri V, et al. Effect of maternal hyperthyroidism during late pregnancy on the risk of neonatal low birth weight. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;54(3):365-70.
56. Millar LK, Wing DA, Leung AS, Koonings PP, Montoro MN, Mestman JH. Low birth weight and preeclampsia in pregnancies complicated by hyperthyroidism. *Obstet Gynecol*. 1994;84(6):946-9.
57. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. 2017;27(3):315-89.
58. Azizi F, Khoshniat M, Bahrainian M, Hedayati M. Thyroid function and intellectual development of infants nursed by mothers taking methimazole. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(9):3233-8.